

ORAL MUCOSA PLASTER CONTAINING 'SHIKON'

Patent number: JP1226823
Publication date: 1989-09-11
Inventor: KONISHI TATSUYA; MIZOBUCHI TADAFUMI;
ROKUSHA KANEYOSHI; YAMADA AKIYA; SEKI
MICHIKO
Applicant: TEIKOKU SEIYAKU KK
Classification:
- international: A61K9/70; A61K35/78
- european:
Application number: JP19880057052 19880308
Priority number(s): JP19880057052 19880308

Report a data error here

Abstract of JP1226823

PURPOSE: To provide a drug for oral cavity application, composed of a tacky adhesive layer consisting of a specific component containing extract of SHIKON (root of *Lithospermum erythrorhizon*) and a non-tacky substrate layer, and effective in exhibiting anti-inflammatory action over a long period when applied to the diseased part in oral cavity. **CONSTITUTION:** The objective plaster for the application to oral mucosa is composed of (A) a tacky adhesive layer consisting of cellulose lower alkyl ethers and a polyacrylic acid or its salt and containing SHIKON extract and (B) a non-tacky substrate layer composed of a water-insoluble or water-swelling polymeric substance (preferably ethyl cellulose or hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate). The tacky adhesive layer preferably contains 3-70wt.% of a cellulose lower alkyl ether, 10-90wt.% of polyacrylic acid (salt), 5-30wt.% of a plasticizer and 0.5-10wt.% of SHIKON extract. The preferable thickness of the tacky adhesive layer is 50-150µm and that of the substrate layer is 20-50µm.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平1-226823

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成1年(1989)9月11日

A 61 K 35/78
9/708413-4C
V-7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑥ 発明の名称 シコン含有口腔粘膜貼付剤

⑪ 特 願 昭63-57052

⑫ 出 願 昭63(1988)3月8日

⑬ 発 明 者 小 西 達 也 香川県大川郡大内町三本松1278-1
 ⑬ 発 明 者 溝 淵 忠 文 香川県大川郡大内町町田313-16
 ⑬ 発 明 者 六 車 謙 喜 香川県大川郡大川町富田中2281
 ⑬ 発 明 者 山 田 晶 哉 香川県大川郡大内町三本松1278-1
 ⑬ 発 明 者 関 美 地 子 香川県大川郡大内町三本松1041-5
 ⑭ 出 願 人 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地
 ⑮ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

シコン含有口腔粘膜貼付剤

2. 特許請求の範囲

1. セルロース低級アルキルエーテル類とポリアクリル酸もしくはその医薬的に許容しうる塩からなる粘着層、および水不溶性または水膨潤性高分子物質からなる非粘着支持体層から成り、上記粘着層に生理活性成分としてシコンエキスを含有したことを特徴とするシコン含有口腔粘膜貼付剤。

2. セルロース低級アルキルエーテル類が、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの少なくとも1種である請求項第1項記載の貼付剤。

3. 水不溶性または水膨潤性高分子物質が、エチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである請求項第1項または第2項記載の貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はシコン含有口腔粘膜貼付剤、更に詳しくは、シコン含有粘着層および口腔粘膜に対して非粘着性の支持体層から成り、口腔内の患部に貼付して抗炎症作用を長時間にわたって発揮しうる口腔内製剤に関する。

従来技術と発明の解決すべき課題

シコン(紫根)は古来より漢方薬として知られており、たとえばムラサキ科植物の乾燥した根のエキスから軟膏の「紫雲膏」が作られ、皮膚病、外傷などの妙薬として多用されている。

ところで、口腔内疾患、たとえば歯槽膿漏、口肉炎、歯痛に対する治療法として、各種の生理活性成分を含有した軟膏や液剤などの局所投与が行われているが、この方法では、投与後短時間で唾液等に溶解して飲み下されてしまい、患部に薬物を長時間留めておくことが困難で、薬効の持続時間を長く保てないという欠点がある。

本発明者らは、優れた抗炎症活性を持つシコンを用い、優れた形態安定性を有し粘膜への密着性、

柔軟性、薬効持続性に優れる新規な口腔粘膜貼付剤を提供するため鋭意研究を進めたところ、特定成分の粘着層および非粘着支持体層から成る製剤において、その粘着層にシコンエキスを含有すれば、所期目的の口腔内貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

発明の構成と効果

すなわち、本発明は、セルロース低級アルキルエーテル類とポリアクリル酸もしくはその医薬的に許容しうる塩からなる粘着層、および水不溶性または水膨潤性高分子物質からなる非粘着支持体層から成り、上記粘着層に生理活性成分としてシコンエキスを含有したことを特徴とするシコン含有口腔粘膜貼付剤を提供するものである。

本発明における粘着層は、口腔粘膜に付着可能なフィルム状のシコン含有層であつて、患部に薬物を付与する。ここで用いるセルロース低級アルキルエーテル類としては、たとえばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロ

味剤、嗅臭剤等が適量配合されていてもよい。

なお、かかる粘着層にあつて、ポリアクリル酸とたとえばアミノアルキルメタクリレートやポリビニルアルコールなどの水溶性高分子物質との組合せでは付着性（貼付性）に劣ることが認められる（後記比較例1，2参照）。

本発明における非粘着支持体層は、柔軟なフィルム状の層であつて、柔軟性および薬効持続性を付与する。主成分である水不溶性または水膨潤性高分子物質としては、たとえばセルロース低級アルキルエーテル類（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロースなど）、シエラック、ポリビニルアセタール、ジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーが挙げられ、これらの少なくとも1種を使用に供する（特に、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが好ましい）。これ以

外に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどが挙げられ、これらの少なくとも1種を使用に供する（特に、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが好ましい）。またポリアクリル酸の医薬的に許容しうる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やアンモニウム塩が挙げられる。

かかる粘着層は乾燥重量中、一般に口腔粘膜に対する付着力やフィルム強度もしくは柔軟度等を考慮して、セルロース低級アルキルエーテル類5～70%（重量%、以下同様）（好ましくは10～60%）とポリアクリル酸もしくはその医薬的に許容しうる塩10～90%（好ましくは20～85%）、これに5～30%の可塑剤（フタル酸エステル類、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチルなど）および0.5～10%のシコンエキスを含有する。これ以外に、通常の賦形剤、着色剤、矯

味剤、嗅臭剤等が適量配合されていてもよい。

本発明に係る口腔粘膜貼付剤は、常法に従つて形成した上記シコン含有粘着層および非粘着支持体層のフィルムラミネート層を、適当な形状（円形、楕円形、角形）に打抜くことにより得られる。各層の厚みは通常、粘着層50～150μmおよび支持体層20～50μmに選定すればよい。

このようにして得られる本発明貼付剤は、たとえば直径5～15mm、総厚70～200μmの円形片として供されるので、口腔内への適用に非常にマッチすることができ、その需要度は極めて高いものといえる。しかも、その薬効などの面においても以下の利点を奏することができる。

1. 口腔粘膜に強固に長時間付着し、患部に対して適確に直接、抗炎症作用を発揮する。

2. 口腔内において特に溶解して流出せず、膨潤した形態を比較的長時間にわたって保つ。

3. 製剤中のシコン含量の変化によつて所望の薬物濃度が得られる他、厚みや付着面積を変えても

所望の薬物量を容易に得ることができる。

次に実施例および比較例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

エチルセルロース 0.6 g、ポリアクリル酸 5 g およびグリセリン脂肪酸エステル 0.6 g をエタノール 40 g 中で練合し、ペースト状とした後シコンエキス 0.1 g を加え、再度練合し、これを厚み 70 μ m となるように紙セパレーター上に展延、乾燥してシコン含有粘着層を形成する。

さらに、この粘着層の片面にエチルセルロースとヒマシ油のエタノール溶液を厚み 30 μ m となるように均一に塗布、乾燥して非粘着支持体層を形成して、二層構造のフィルムラミネート層を得、次いで直径 10 mm の円形に打抜いて口腔粘膜貼付剤を得る。

実施例 2

実施例 1 において、エチルセルロース 0.6 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート

mm の円形に打抜いて口腔粘膜貼付剤を得る。

比較例 1

アミノアルキルメタアクリレートコポリマー 3 g、ポリアクリル酸 4 g およびポリエチレングリコール 3 g をエタノール 20 g 中に分散し、水 50 g を加え、ペースト状とした後シコンエキス 0.2 g を加え、以下実施例 1 と同様にしてシコン含有粘着層を形成させ、ついでフィルムラミネート層の形成、次いで打抜きを行い口腔粘膜貼付剤を得る。

比較例 2

ポリアクリル酸 5 g、ポリエチレングリコール 3 g をエタノール 15 g 中で混合し、ポリビニルアルコール 6 g の水溶液 50 g およびシコンエキス 0.25 g を加え、これを用いて実施例 1 と同様にしてシコン含有粘着層を形成させ、さらに、打抜き形状を長径 18 mm、短径 6 mm の楕円形とする以外は、同様にフィルムラミネート層の形成、次いで打抜きを行い口腔粘膜貼付剤を得る。

これらの貼付剤について、その特徴的な性質を

サクシネート 5 g、ポリアクリル酸 2.5 g およびクエン酸トリエチル 2 g をエタノール 30 g 中、攪拌練合した後シコンエキス 0.2 g を加えたものを用いてシコン含有粘着層を形成する以外は、同様にフィルムラミネート層の形成、次いで打抜きを行い口腔粘膜貼付剤を得る。

実施例 3

エチルセルロース 0.6 g およびクエン酸トリエチル 2 g をエタノール 70 g に溶解し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2.5 g、ポリアクリル酸 5 g および水 10 g を加え、練合してペースト状とした後、シコンエキス 0.15 g を加え、再度練合し、これを厚み 70 μ m となるように均一に塗布、乾燥してシコン含有粘着層を形成する。

さらに、この粘着層の片面にエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびグリセリン脂肪酸エステルのエタノール溶液を厚み 30 μ m となるように展延、乾燥して非粘着支持体層を形成して、二層構造のフィルムラミネート層を得、次いで直径 10

モデル的に示すため下記の実験を行った。

実験 1 (付着試験)

0.1 M-リン酸緩衝溶液 (pH 7.4) を入れたビーカー内の側面に、各貼付剤をそれぞれ 8 枚ずつ貼付し、マグネチックスターラーで 200 rpm にて攪拌しながら 5 時間後まで、その脱落状況を観察した。結果を表 1 に示す。

表 1 (n=8)

脱 落 数	実 施 例			比 較 例	
	1	2	3	1	2
1 時間後	0	0	0	0	0
2 "	0	0	0	1	1
3 "	0	0	1	2	3
4 "	0	2	0	2	3
5 "	2	1	1	2	1
合 計	2	3	2	7	8
(残数率、%)	(75)	(62.5)	(75)	(12.5)	(0)

実験 2 (貼付試験)

各貼付剤をボランティア 10 名のそれぞれの歯

肉粘膜に貼付し、自然に剥離するまでの時間を調べた。結果を表2に示す。

表2 (n=10)

	実 施 例			比較例	
	1	2	3	1	2
平均時間(hr)	6.0	8.0	6.5	1.5	2.0

実験3 (血管透過性亢進抑制試験)

実験動物としてハムスターを用い、軽麻酔下に1% Evan's blue を静脈内に投与(0.5 ml/100 Bu)し、直ちに右側頬袋を反転露出せしめ、直径10 mmのキシレン含浸フェルトで頬袋粘膜を30秒間刺激した後、被試験試料を適用する(適用時間は1時間および2時間とする)。所定時間経過後、右側頬袋を皮膚と共に切り取り、青染部の長径と短径を測定し、その積(mm²)を指数として用いた。結果を表3に示す。

表3

(n=3)

	無処置対照	実施例3	ベース①	軟膏②
1時間	52.58	4.59	43.71	9.86
2時間	62.20	2.62	44.11	7.24

注①) 実施例3よりシコンエキスを除いたもの。

②) 実施例3と同量のシコンエキスを含む軟膏。

特許出願人 帝國製薬株式会社

代理人 弁理士 青 山 保 外1名